






METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE AMINO ALCOHOLS**Publication number:** WO9938838**Publication date:** 1999-08-05**Inventor:** ANTONS STEFAN (DE); SCHULZE TILLING ANDREAS (DE); WOLTERS ERICH (DE)**Applicant:** BAYER AG (DE); ANTONS STEFAN (DE); SCHULZE TILLING ANDREAS (DE); WOLTERS ERICH (DE)**Classification:****- international:** C07C213/00; C07D207/08; C07D207/26; C07C215/08; C07C215/10; C07C215/52; C07C213/00; C07D207/00; C07C215/00; (IPC1-7): C07C213/00; C07D207/08; C07D207/26**- european:** C07C213/00; C07D207/08A; C07D207/26C**Application number:** WO1999EP00233 19990116**Priority number(s):** DE19981003892 19980131**Also published as:** EP1051388 (A1)
 US6310254 (B1)
 EP1051388 (A0)
 DE19803892 (A1)
 EP1051388 (B1)**Cited documents:** EP0696575**Report a data error here****Abstract of WO9938838**

The invention relates to an especially advantageous method for producing optically active amino alcohols from optically active amino acids by means of reduction in the presence of catalysts containing ruthenium, acids being added in the process.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 213/00, C07D 207/08, 207/26		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/38838 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. August 1999 (05.08.99)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00233</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Januar 1999 (16.01.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 03 892.5 31. Januar 1998 (31.01.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ANTONS, Stefan [DE/DE]; Schwalbenweg 3, D-51373 Leverkusen (DE). SCHULZE TILLING, Andreas [DE/DE]; Walter-Flex-Strasse 17, D-51373 Leverkusen (DE). WOLTERS, Erich [DE/DE]; Stenzelbergstrasse 11, D-50939 Köln (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE AMINO ALCOHOLS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OPTISCH AKTIVEN AMINOALKOHOLEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to an especially advantageous method for producing optically active amino alcohols from optically active amino acids by means of reduction in the presence of catalysts containing ruthenium, acids being added in the process.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Optisch aktive Aminoalkohole werden in besonders vorteilhafter Weise aus optisch aktiven Aminosäuren durch Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von Ruthenium enthaltenden Katalysatoren hergestellt, wenn man unter Zusatz von Säuren arbeitet.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen

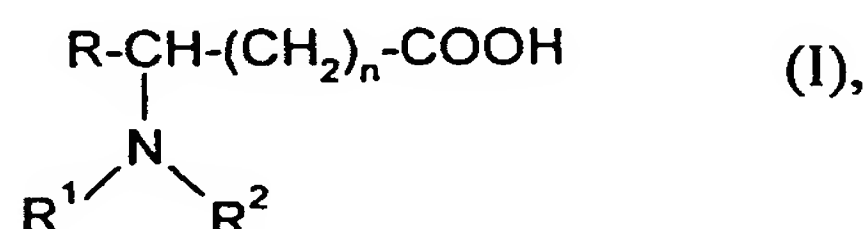
Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von
5 optisch aktiven Aminoalkoholen durch Reduktion entsprechender Aminosäuren mit
Rutheniumkatalysatoren.

Ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen durch
katalytische Hydrierung der entsprechenden Aminosäuren an Ruthenium-
10 katalysatoren wird in der EP-A 696 575 beschrieben. Die Enantiomerenüberschüsse
der auf diese Weise hergestellten Aminoalkohole genügen noch nicht den hohen
Ansprüchen für Vorprodukte für Pharmazeutika und Pflanzenschutzmittel. Zudem
sind bei dem Verfahren der EP-A 696 575 die erzielbaren Ausbeuten und die
benötigten Reaktionszeiten nicht besonders günstig.

15 Es besteht daher Bedarf nach einem gut, einfach und kostengünstig durch-
zuführenden Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen mit
einem Enantiomerenüberschuß von über 99 %.

20 Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen
aus optisch aktiven Aminosäuren durch Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von
Ruthenium enthaltenden Katalysatoren gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist,
daß man unter Zusatz von Säuren arbeitet.

25 In das erfindungsgemäße Verfahren kann man z.B. optisch aktive Aminosäuren der
Formel (I) einsetzen



in der

R für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl, C₇-C₁₂-Aralkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, die gegebenenfalls durch NR³R⁴, OH oder COOH substituiert sein können,

R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl stehen, wobei

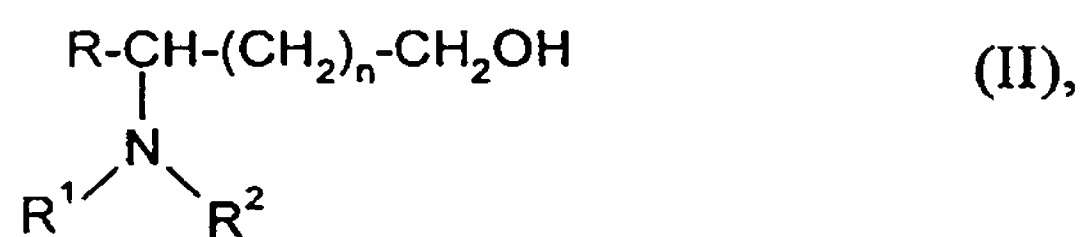
R¹ und R² sowie R³ und R⁴ unabhängig voneinander jeweils gemeinsam auch für -(CH₂)_m- mit m = einer ganzen Zahl von 4 bis 7 stehen können und

wobei R und R¹ gemeinsam auch für -(CH₂)_o- mit o = einer ganzen Zahl von 2 bis 6 stehen können und

n für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht,

und optisch aktive Aminoalkohole der Formel (II) erhalten

20



in der

25 R, R¹, R² und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

In den Formeln (I) und (II) steht R vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch NR³R⁴, OH oder COOH substituiert ist oder für Benzyl. R¹, R², R³ und R⁴ stehen vorzugsweise unabhängig voneinander jeweils

für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, wobei R^1 und R^2 sowie R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils gemeinsam auch für $-(CH_2)_m-$ mit $m = 4$ oder 5 stehen können und wobei R und R^1 gemeinsam auch für $-(CH_2)_o-$ mit $o = 3$ oder 4 stehen können. n steht vorzugsweise für Null, 1 oder 2.

5

Außerdem ist es bevorzugt, daß R^1 und R^2 gleich sind oder gemeinsam für eine Polymethylenbrücke stehen. Gleiches gilt für R^3 und R^4 .

Besonders bevorzugte Aminosäuren der Formel (I) sind Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Ornithin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Phenylalanin und Prolin.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann z.B. unter Zusatz von 0,5 bis 1,5 Äquivalenten einer organischen oder anorganischen Säure bezogen auf 1 Äquivalent basische Gruppen in der eingesetzten optisch aktiven Aminosäure durchgeführt werden. Als Säuren sind anorganische Säuren bevorzugt, insbesondere Schwefelsäure, Salzsäure und Phosphorsäure. Die Säuren können z.B. als solche, in Form wäßriger Lösungen oder in Form ihrer separat hergestellten Addukte mit den eingesetzten Aminosäuren, z.B. als Sulfate, Hydrogensulfate, Hydrochloride, Phosphate, Dihydrogenphosphate oder Monohydrogenphosphate eingesetzt werden.

Die Menge der zuzusetzenden Säure wird vorzugsweise so gewählt, daß nach deren Zusatz alle Carboxylgruppen der eingesetzten Aminosäure in protonierter Form vorliegen. Vorzugsweise setzt man pro Äquivalent basische Gruppen der Aminosäuren 1 bis 1,3 Äquivalente organische oder anorganische Säure ein.

Als Katalysatoren für das erfindungsgemäße Verfahren kommen z.B. Ruthenium, bimetallische Ruthenium/Metall X-Katalysatoren und trimetallische Ruthenium/-Metall X/Metall Y-Katalysatoren in Frage, die alle als solche oder aufgebracht auf einem Trägermaterial zum Einsatz gelangen können. Bei den Metallen X und Y kann es sich beispielsweise je um eines aus der Gruppe der Metalle und Übergangsmetalle

mit Ordnungszahlen im Bereich 23 bis 82 handeln. Die Katalysatoren können Ruthenium und gegebenenfalls die Metalle X und gegebenenfalls die Metalle Y in verschiedener Form enthalten, beispielsweise in elementarer Form, in Form von Verbindungen des Rutheniums oder des Rutheniums und der Metalle X oder des Rutheniums und der Metalle X und Y oder in Form einer intermetallischen Verbindung aus Ruthenium und dem Metall X und gegebenenfalls dem Metall Y. Wenn die Katalysatoren nicht aufgebracht auf einem Trägermaterial zum Einsatz gelangen, können sie beispielsweise in kolloidaler Form oder als feinteiliger Feststoff vorliegen. Beispiele für Katalysatoren sind fein verteilte Ruthenium/Rhenium-, Ruthenium/Osmium-, Ruthenium/Eisen-, Ruthenium/Cobalt-, Ruthenium/Rhodium-, Ruthenium/Palladium-, Ruthenium/Platin-, Ruthenium/Kupfer-, Ruthenium/Zink-, Ruthenium/Silber-, Ruthenium/Zinn-, Ruthenium/Germanium-, Ruthenium/Gallium-, Ruthenium/Blei-, Ruthenium/Rhenium/Kupfer-, Ruthenium/Rhenium/Silber- und Ruthenium/Rhenium/Zinn-Partikel z.B. in metallischer Form oder in Form ihrer Oxide, Hydroxide, Halogenide, Nitrate, Carboxylate, Acetylacetonate oder als Aminkomplexe.

Als Trägermaterial kommen beispielsweise Kohlen, Ruße, Graphite, Aluminiumoxide, Siliciumdioxide, Silikate, Zeolithe und Tonerden in Frage. Trägerkatalysatoren können beispielsweise 1 bis 50 Gew.-% Metall in elementarer Form oder in Form von Verbindungen enthalten.

Die einzusetzenden Katalysatoren können gegebenenfalls durch eine Behandlung mit Schwefelverbindungen, z.B. mit Thioether, modifiziert worden sein.

25

Bevorzugt sind Katalysatoren, die Ruthenium und Rhenium ohne Träger enthalten und als bimetallische Katalysatorpartikel eine hohe spezifische Oberfläche aufweisen, z.B. eine solche von 50 bis 150 m²/g. Derartige Katalysatoren kann man z.B. herstellen, indem man auf einem Rutheniumoxidhydrat mit hoher Oberfläche (z.B. 50 bis 300 m²/g) Rhenium aus einer Rheniumlösung durch Einwirkung von Wasserstoff reduktiv abscheidet. Dabei wird ein bimetallischer Katalysator mit hoher

30

Oberfläche und innigem Kontakt der beiden Metalle erhalten. Überraschenderweise kann die Reduktion des gelösten Rheniums in Gegenwart von Ruthenium bei wesentlich niedrigeren Temperaturen erfolgen als bei Abwesenheit von Ruthenium. Grundsätzlich kann die Abscheidung eines zweiten Metalls bei der Katalysatorherstellung oder in situ bei der Hydrierreaktion erfolgen.

Bezogen auf 1 Mol eingesetzte optisch aktive Aminosäure kann man als Katalysator z.B. 0,1 bis 10 g Metall oder Metallverbindungen oder 1 bis 50 g Trägerkatalysatoren, die Metall oder Metallverbindungen enthalten, einsetzen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in Gegenwart eines Lösungsmittels für die optisch aktiven Aminosäuren und optisch aktiven Aminoalkohole durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Wasser, mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel und Gemische aus beiden in Frage. Als mit Wasser mischbare Lösungsmittel seien niedere Alkohole und mit Wasser mischbare Ether genannt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser und Gemische, die Wasser und niedrige Alkohole oder Tetrahydrofuran enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann man z.B. bei Temperaturen im Bereich 0 bis 150°C und Drucken im Bereich 5 bis 300 bar durchführen. Bevorzugt sind Temperaturen von 0 bis 130°C und Drücke von 10 bis 280 bar. Besonders bevorzugt werden Temperaturen von 30 bis 80°C und Drücke von 150 bis 250 bar. Man kann gegebenenfalls auch so verfahren, daß man die Reduktion mit Wasserstoff bei einem relativ niedrigen Druck beginnt, z.B. bei 50 bis 150 bar, und sie dann bei relativ höheren Drucken zu Ende führt, z.B. 150 bis 300 bar. Die Reaktion ist beendet, wenn kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird, was im allgemeinen nach 1 bis 10 Stunden der Fall ist. Bei niedrigen Drucken und niedrigen Temperaturen kann die Reaktionszeit auch länger sein.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann man beispielsweise zunächst abkühlen, den Katalysator z.B. durch Filtration abtrennen, die vorhandenen leicht

flüchtigen Bestandteile (i.a. Lösungsmittel und Reaktionswasser) durch Destillation, gegebenenfalls unter vermindertem Druck, teilweise oder ganz entfernen, aus dem Rückstand mit Base (z.B. wäßriger Alkalilauge oder alkoholischer Alkoholatlösung) den Aminoalkohol aus seinem Salz freisetzen, das ausgefallene Salz abtrennen und
5 das Filtrat im Vakuum fraktionieren. Den abgetrennten Katalysator kann man wiederverwenden, ebenso das Lösungsmittel.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann kontinuierlich, halbkontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden. Als Reaktoren eignen sich z.B. Rührkessel und
10 Rieselphasereaktoren. Vorteilhaft wird das Verfahren als Batch-Zulaufverfahren durchgeführt, wobei der Katalysator im Lösungsmittel vorgelegt wird und die saure Lösung der Aminosäure in der Menge zugepumpt wird, wie sie bei der Hydrierung verbraucht wird. Hierdurch läßt sich die Konzentration des Aminosäuresalzes im Reaktor auf einem niedrigen Niveau halten, was sich auf die Katalysatorstandzeit
15 und die Ausbeute positiv auswirkt und die Korrosivität des Reaktionsmediums erniedrigt.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat die Vorteile, daß bei der Hydrierung von optisch aktiven Aminosäuren mit einem Ruthenium-haltigen Katalysator optisch
20 aktive Aminoalkohole mit höherer Reinheit, mit höherem Enantiomerenüberschuß, in höherer Ausbeute, bei niedrigeren Temperaturen und in kürzeren Reaktionszeiten als ohne Zusatz von Säure zugänglich sind. Weiterhin wurde gefunden, daß ein Katalysator, der zusätzlich zu Ruthenium mindestens ein weiteres Metall enthält, insbesondere Rhenium, eine wesentlich höhere Performance in der Hydrierung von
25 optisch aktiven Aminosäuren hat als ein monometallischer Rutheniumkatalysator. Diese Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens sind außergewöhnlich überraschend.

Beispiele

Prozentangaben sind, soweit nichts anderes gesagt ist, Gewichtsprocente.

5 Beispiel 1

10 In einem 0,7 l Edelstahl-Autoklaven wurden zu einer Suspension von 33,6 g wasserfeuchtem Rutheniumoxidhydrat (8,93 % Ru) mit einer Oberfläche von 210 m²/g in 100 ml Wasser 3,9 g Rhenium(VII)oxid (76,87 % Re) hinzugefügt. Nach dem Spülen mit Stickstoff wurden 100 bar Wasserstoff aufgedrückt und auf 120°C aufgeheizt. Danach wurde der Wasserstoffdruck auf 150 bar erhöht und 1 Stunde bei 120°C gerührt.

15 Zu der erhaltenen Suspension von Ru-Re-Mohr wurde eine Lösung von 60,0 g L-Alanin und 32,9 g Schwefelsäure in 370 g Wasser hinzugefügt. Nach dem Spülen mit Stickstoff wurde der Autoklav verschlossen und 100 bar Wasserstoff aufgedrückt. Innerhalb von 30 Minuten wurde die Temperatur auf 60°C angehoben und der Wasserstoffdruck auf 200 bar erhöht. Nach 7 Stunden Reaktionszeit war die Wasserstoffaufnahme beendet. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt, 20 aus dem Reaktionsgemisch der Katalysator durch Filtration abgetrennt und aus dem Filtrat das Wasser abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 59,7 g 45 %iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 11,4 eingestellt und bei 50 mbar fraktioniert destilliert. Es wurden 35,7 g reines L-Alaninol (Kp.: 94°C/50 mbar), ee >99,9 % erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 71 % der Theorie. Hier und in den 25 anderen Beispielen wurde der ee-Wert gaschromatographisch bestimmt.

Beispiel 2

30 Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, jedoch wurde die Hydrierung bei 80°C durchgeführt. Die Wasserstoffaufnahme war nach 5 Stunden beendet. Es wurden

35,0 g reines L-Alaninol erhalten, was einer Ausbeute von 69 % der Theorie entspricht. Der ee-Wert war >99,9 %.

Beispiel 3

5

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, jedoch wurde die Hydrierung bei 100°C durchgeführt. Die Wasserstoffaufnahme war nach 3 Stunden beendet. Es wurden 26,5 g reines L-Alaninol erhalten, was einer Ausbeute von 53 % der Theorie entspricht. Der ee-Wert betrug 90,3 %.

10

Beispiel 4

Beispiel 1 wurde 5 mal wiederholt, wobei stets der beim vorhergehenden Ansatz abgetrennte Katalysator wieder eingesetzt wurde. Es wurde keine Änderung am Enantiomerenüberschuß des erhaltenen L-Alaninols festgestellt.

15

Beispiel 5

Es wurde verfahren wie in Beispiel 1, jedoch wurde statt L-Alanin die molmäßig entsprechende Menge L-Valin eingesetzt. Nach der Destillation wurden 33,5 g reines L-Valaninol erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 49 % der Theorie. Der ee-Wert lag bei über 99,9 %.

20

Beispiel 6

25

Es wurde verfahren wie in Beispiel 1, jedoch wurde bei der Katalysatorherstellung kein Rhenium(VII)oxid zugesetzt. Die Hydrierzeit betrug 35 Stunden. Nach Aufarbeitung wurden 36,2 g reines L-Alaninol erhalten, was einer Ausbeute von 72 % der Theorie entspricht. Der ee-Wert lag bei über 99,9 %.

30

Beispiel 9 (Vergleichsbeispiel)

Es wurde verfahren wie in Beispiel 2, jedoch wurde keine Schwefelsäure zugesetzt und nach Abtrennung des Katalysators auch keine Natronlauge. Nach 20 Stunden wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Nach der Aufarbeitung wurden 7,3 g
5 reines L-Alaninol erhalten, was einer Ausbeute von 15 % der Theorie entspricht. Der ee-Wert lag bei 94,2 %.

Beispiel 10

10

In einem 0,7 l -Edelstahl-Autoklaven wurden 58,8 g RuO_2 wasserfeucht (10,19 % Ru), 7,8 g Re_2O_7 (76,9 % Re) und 100 ml Wasser vorgelegt. Nach dem Spülen mit Stickstoff wurden 100 bar H_2 aufgedrückt und unter Rühren (800 UPM) auf 120°C geheizt. Nach Erreichen dieser Temperatur wurde der H_2 -Druck auf 150 bar erhöht
15 und der Katalysator bei 120°C eine Stunde vorreduziert.

Zu der erhaltenen Suspension von Ru-Re-Mohr wurde nach dem Abkühlen des Autoklaven auf 70°C eine Lösung von 138 g L-Alanin (99,2 %-ig.) (1,54 mol) in 256 g 30 %-ig. wäßrigen H_2SO_4 hinzugefügt und der H_2 -Druck auf 200 bar erhöht.
20 Nach 8 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Katalysator vom Reaktionsgemisch abfiltriert und mit 23 g Wasser gewaschen.

25 Es wurden 548,4 g Rohlösung erhalten, von der am Rotationsverdampfer bei 70°C und 250 - 30 mbar 300 g Wasser abdestilliert wurden.

Zum Rückstand wurden unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min 279 g 30 %-ig. methanolische Natriummethylat-Lösung zugetropft. Die Temperatur stieg dabei auf etwa 35°C. Die erhaltene Suspension wurde noch 15 min nachgerührt.
30

Das ausgefallene Natriumsulfat (116,3 g feucht) wurde abgesaugt und dreimal mit je 30 g Methanol gewaschen. Der Rückstand wurde über eine 30 cm Vigreuxkolonne destilliert.

- 5 Nach einem Vorlauf von 370 g Methanol/Wasser wurden bei 93-96°C und 50 mbar 94 g (S)-2-Aminopropanol (> 99 %-ig nach GC) erhalten.

Dies entspricht einer Ausbeute von 80 % d. Th..

- 10 Der ee-Wert betrug 99,9 %.

Beispiele 11-20

- 15 In gleicher Weise wie in Beispiel 10 wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Aminosäuren hydriert (Reaktionsbedingungen nicht optimiert).

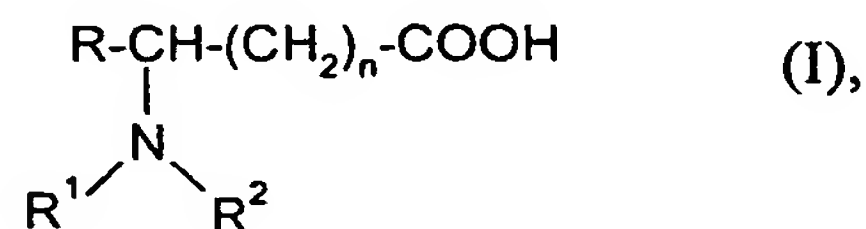
Tabelle

Beispiel	Edukt	Produkt	Siedepunkt	Ausbeute	ee-Wert
11	L-Valin	L-Valinol	109°C/50 mbar	72 %	>99,9 %
12	L-Leucin	L-Leucinol	56°C/1 mbar	48 %	>99,9 %
13	L-Isoleucin	L-Isoleucinol	63°C/1 mbar	56 %	>99,9 %
14	L-tert.-Leucin	L-tert.-Leucinol	67°C/2 mbar	31 %	>99,9 %
15	L-Threonin	L-Threoninol	111°C/0,4 mbar	61 %	98,7 %
16	L-Asparaginsäure	L-Asparaginol	130°C/0,5 mbar	60 %	98,9 %
17	L-Glutaminsäure	L-Glutaminol	145°C/0,2 mbar	58 %	98,3 %
18	L-Prolin	L-Prolinol	53°C/0,4 mbar	45 %	99,2 %
19	L-Pyroglutaminsäure	L-Pyroglutaminol	168°C/0,4 mbar	65 %	98,3 %
20	L-Phenylalanin	L-Cyclohexylalanin	110°C/1 mbar	32 %	99,3 %

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen aus optisch
 5 aktiven Aminosäuren durch Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von
 Ruthenium enthaltenden Katalysatoren, dadurch gekennzeichnet, daß man
 unter Zusatz von Säuren arbeitet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als optisch
 10 aktive Aminosäuren solche der Formel (I) einsetzt



in der

15 R für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl, C₇-C₁₂-Aralkyl
 oder C₆-C₁₀-Aryl steht, die gegebenenfalls durch NR³R⁴, OH oder
 COOH substituiert sein können,

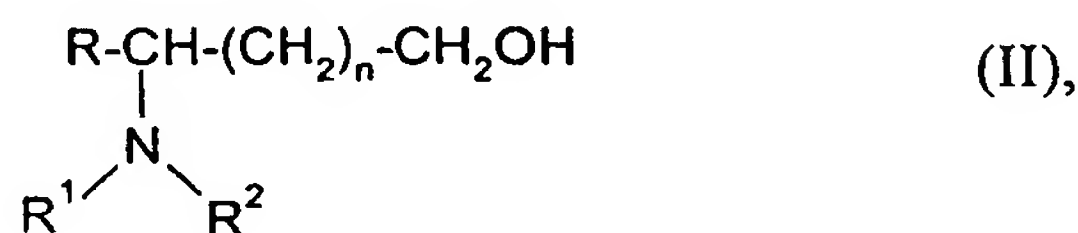
20 R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff,
 geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl
 stehen, wobei

25 R¹ und R² sowie R³ und R⁴ unabhängig voneinander jeweils
 gemeinsam auch für -(CH₂)_m- mit m = einer ganzen Zahl von
 4 bis 7 stehen können und

wobei R und R¹ gemeinsam auch für -(CH₂)_o- mit o = einer ganzen
 Zahl von 2 bis 6 stehen können und

n für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht,

und optisch aktive Aminoalkohole der Formel (II) erhält



in der

R, R¹, R² und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man bezogen auf 1 Äquivalent basische Gruppen in der eingesetzten optisch aktiven Aminosäure 0,5 bis 1,5 Äquivalente einer organischen oder anorganischen Säure einsetzt.
4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Schwefelsäure, Salzsäure oder Phosphorsäure einsetzt.
5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als optisch aktive Aminosäuren der Formel (I) Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Ornithin, Asparaginsäure, Phenylalanin oder Prolin einsetzt.
6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Katalysatoren Ruthenium, bimetallische Ruthenium/Metall X-Katalysatoren oder trimetallische Ruthenium/Metall X/Metall Y-Katalysatoren als solche oder aufgebracht auf einen Träger einsetzt, wobei es sich bei den Metallen X und Y um je eines aus der Gruppe der Metalle und Übergangsmetalle mit Ordnungszahlen im Bereich 23 bis 82 handelt.

7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man den Katalysator in metallischer Form oder in Form von Oxiden, Hydroxiden, Halogeniden, Nitraten, Carboxylaten, Acetylacetonaten oder Aminkomplexen einsetzt.
- 5
8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der eingesetzte Katalysator Ruthenium und Rhenium ohne Träger enthält.
9. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man es in
- 10 Gegenwart von Wasser, von einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder von einem Gemisch aus beiden durchführt.
10. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei
- 15 Temperaturen im Bereich von 0 bis 150°C und Drucken im Bereich von 5 bis 300 bar durchführt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C213/00 C07D207/08 C07D207/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 696 575 A (BAYER) 14 February 1996 cited in the application see page 1, line 16 - page 2, line 31; claims; examples -----	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 1999

Date of mailing of the international search report

11/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00233

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 696575	A	14-02-1996	
		DE 4428106 A	15-02-1996
		DE 59500099 D	06-03-1997
		ES 2096497 T	01-03-1997
		JP 8059575 A	05-03-1996
		US 5536879 A	16-07-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00233

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C213/00 C07D207/08 C07D207/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 696 575 A (BAYER) 14. Februar 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 16 - Seite 2, Zeile 31; Ansprüche; Beispiele -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

² Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juni 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B

!

Internationales Aktenzeichen

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 696575 A	14-02-1996	DE 4428106 A	15-02-1996
		DE 59500099 D	06-03-1997
		ES 2096497 T	01-03-1997
		JP 8059575 A	05-03-1996
		US 5536879 A	16-07-1996

THIS PAGE BLANK (USPTO)